

Лекции



© ЗУКОВ Р. А.

УДК 616.61-006.6-08

ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Р. А. Зуков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

Резюме. В статье представлены современные подходы к лечению почечно-клеточного рака. Наряду с традиционными хирургическими вмешательствами рассмотрены особенности органосохраняющего и аблационного лечения локализованных форм, а также возможности выполнения расширенных операций при венозной инвазии опухолей почки. Отражены современные вопросы использования лучевой и системной лекарственной терапии при данном заболевании. Особое внимание в статье уделено проблемам и перспективам таргетной терапии при диссеминированных формах почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, хирургическое лечение, органосохраняющие операции, аблационные методы, лучевая терапия, иммунотерапия, таргетная терапия.

Почечно-клеточный рак (ПКР) характеризуется вариабельным и непредсказуемым течением, что обусловлено морфологическим разнообразием и генетической гетерогенностью данной группы опухолей. В мире ежегодно диагностируется более 210 тыс. новых случаев ПКР, что составляет 3% всех злокачественных новообразований у взрослых. В России ежегодно выявляется более 16 тыс. больных ПКР, при этом по темпам прироста онкозаболеваемости рак почки занимает 3 место (43,9%), уступая лишь раку предстательной и щитовидной железы. Показатели смертности от данного заболевания в нашей стране так же неутешительны — 8-9 тыс. человек ежегодно погибают от ПКР, что составляет 2-3% в структуре смертности от злокачественных новообразований в России. При первичном обращении к врачу 25% больных ПКР уже имеют отдаленные метастазы, 50% — местнораспространенный рак, 25% — локализованные формы. В настоящее время 5-летняя выживаемость у больных локализованным ПКР составляет 80-90%, местнораспространенным — 50-60%, диссеминированными формами — 5-10% [12,13,16].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения ПКР. В 1861 году Е. Wolcott впервые удалил почку по поводу опухоли. Однако только через 100 лет, в 1963 году после того как С. J. Robson опубликовал сравнительно хорошие результаты лечения больных раком почки, радикальная нефрэктомия получила всеобщее признание. Данная операция предполагает радикальную экстирпацию почки с опухолью и надпочечником в пределах фасции Герота, а также расширенную диссекцию лимфоузлов. До недавнего времени открытая радикальная нефрэктомия, описанная С. J. Robson, была «золотым стандартом» лечения локализованного ПКР [1,5,7]. В настоящее время радикальная нефрэктомия выполняется у пациентов с местнораспространенным ПКР, а также при локализованной форме заболевания в случае невозможности выполнения резекции почки из-за расположения опухоли или общего состояния больного. Что

касается довольно активно обсуждаемого в течение последних двух десятилетий вопроса о целесообразности и необходимости выполнения адреналэктомии и лимфодиссекции в настоящее время у специалистов сложилось однозначное мнение. Выполнение адреналэктомии оправдано только в случае наличия у пациента опухоли верхнего полюса почки с инвазией в надпочечник, либо в случае, когда у оперирующего онколога есть подозрение в отношении метастатического поражения данного органа. Проведение радикальной или расширенной лимфодиссекции не способствует улучшению показателей выживаемости, а потому, выполняется в объеме, необходимом для осуществления стадирования опухолевого процесса (как правило, диссекция ограничивается воротной зоной) [2,3].

Почечно-клеточный рак имеет тенденцию к формированию опухолевых тромбов с распространением последних по почечной и нижней полой вене вплоть до правого предсердия. Опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ) отмечается у 4-10% всех больных ПКР, в 60% из них тромб распространяется выше устья печеночных вен. Основным отличием тромбэктомии от просто радикальной нефрэктомии является необходимость мобилизации, контроля и резекции НПВ, что превращает обычную полостную операцию в сосудистую и может представлять определенные технические сложности. С практической точки зрения важны особенности хирургической техники в зависимости от локализации опухоли в правой или левой почке, протяженности и характера тромба (флотирующий, врастающий в стенку НПВ). Соблюдение указанных ниже методологических аспектов тромбэктомии является залогом успеха данных операций:

- адекватный хирургический доступ;
- вне зависимости от стороны поражения операция должна начинаться с мобилизации восходящей ободочной и двенадцатиперстной кишок, выхода на НПВ, почечные вены и аорту;
- ранняя перевязка почечной артерии, что снижает интенсивность кровотечения из многочисленных венозных коллатералей и облегчает мобилизацию НПВ;

- хорошая мобилизация сосудов, определяющая надежный контроль гемостаза;
- точное определение границ тромба, что снижает риск тромбоэмболических осложнений за счет его фрагментации и отрыва;

- интраоперационное использование современных методов уменьшения кровопотери, коррекции объема циркулирующей крови и др. [1,5,7].

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с помощью ретро- или трансперитонеального доступа в настоящее время стала общепризнанным методом лечения ПКР у пациентов с опухолями стадии T1-T2N0 или небольшими образованиями в почках, которые не могут быть удалены с помощью резекции. Использование данной методики лечения ПКР снижает число хирургических осложнений, потребность в наркотических анальгетиках, имеет преимущества по качеству жизни в послеоперационном периоде, однако онкологический результат эквивалентен открытым операциям [2,3].

Циторедуктивная (паллиативная) нефрэктомия показана больным с метастатическим ПКР при резектабельных опухолях с удовлетворительным общим состоянием, благоприятным прогнозом и наличием только легочных метастазов [11].

Хирургическое удаление метастазов ПКР с целью улучшения прогноза следует выполнять при резектабельных резидуальных метастазах, ответивших на иммунотерапию или при солитарных метастазах [1,11].

Благодаря широкому использованию современной визуализирующей техники (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография) значительно повысилась выявляемость почечных опухолей малых размеров. В настоящее время они составляют 60-70% всех диагностируемых новообразований, что привело к изменению классификации TNM, адаптированной в 2002 и 2009 году применительно к дифференциации между опухолями почки размерами до 4 см (T1a) и 4-7 см (T1b).

Преимущества органосохраняющих операций (ОСО) при опухолях почки:

- максимальное сохранение паренхимы;
- изысканность хирургической техники;
- минимальная возможность повреждения сосудов и упреждение возможного кровотечения;
- высокий уровень абластики;
- незначительность ишемических повреждений;
- редкость возникновения мочевых свищей;
- хорошие отдаленные результаты;
- высокое качество жизни оперированных пациентов [9].

Вопрос о методах выполнения ОСО до сих пор остается открытым. Стандартным подходом на сегодняшний день остается открытая резекция почки. Различают следующие виды резекции почки: клиновидная, плоскостная (резекция полюса), геминефрэктомия, экстракорпоральная резекция с аутотрансплантацией. Лапароскопическая резекция является альтернативной операцией у пациентов с локализованным ПКР в случае наличия у хирурга достаточного опыта выполнения подобных операций; исключением является резекция единственной почки, так как лапароскопическая резекция приводит к длительной тепловой ишемии и более высокой частоте развития осложнений. Робот-ассистированная резекция почки — новая технология, проходящая в настоящее время клиническую оценку [2,3].

Существующие показания к резекции почки с опухолью можно разделить на следующие группы:

1. Императивные — при опасности развития почечной недостаточности и проведения хронического гемодиализа из-за удаления опухолинесущей почки. Такие операции имеют место при двусторонних почечных опухолях (встречаются у 2% пациентов, причем у половины из них рак является метастазным) или опухоли функционально или анатомически единственной почки.

2. Относительные — возникают в клинических ситуациях с высоким риском развития послеоперационной почечной недостаточности вследствие имеющихся заболеваний контралатеральной почки — камней, хронического пиелонефрита, заболеваний типа сахарного диабета, артериальной гипертензии или пузырно-мочеточникового рефлюкса.

3. Элективные — обозначаются как исходные ситуации со здоровой контралатеральной почкой при размерах солидной опухоли менее 4 см и имеющей оптимальную для удаления локализацию.

4. Расширенные элективные — новое понятие, включающее опухоли размером более 4 см, локализованные преимущественно экстраренально и окруженные четкой псевдокапсулой. Они сопровождаются благоприятными отдаленными результатами, хорошо резецируются, практически не имеют осложнений [5,9].

Немаловажным является тот факт, что онкологические результаты ОСО сопоставимы с результатами радикального оперативного вмешательства. Раковоспецифическая выживаемость у пациентов спустя 5, 10 и 15 лет составила 98,2, 96,3 и 96,3% соответственно. Кроме того, при осуществлении резекции почки по поводу ПКР минимального отступа в пределах здоровых тканей достаточно, чтобы избежать местного рецидива [9].

Аблационные методы

Альтернативой хирургическому лечению небольших опухолей почки является абляция. Перед применением аблационных методов стандартной процедурой является биопсия опухоли для выяснения гистологической природы новообразования. Наиболее изучены радиочастотная и криоабляция. Используют перкутанный, лапароскопический и открытый доступы. Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции заключаются в быстром охлаждении до температуры -35°C и ниже, поддержание низкой температуры в течение нескольких минут, а затем медленное возвращение к нормальной температуре. Данные циклы проводятся несколько раз. Проведение криоабляции осуществляется с использованием газовой системы замораживания и оттаивания тканей. Для достижения низких температур используется сжатый аргон, для нагреваний — гелий. При морфологическом исследовании спустя 6 месяцев после криовоздействия обнаруживается фиброз и ишемический некроз тканей. Радиочастотное воздействие индуцирует активное движение ионов, приводящее к выделению тепловой энергии и коагуляционному некрозу. Морфологическое исследование тканей через 24 часа после абляции выявляет отек стромы, пикноз и нарушение структуры клеточных ядер. Позднее становятся очевидны признаки коагуляционного некроза. В конечном счете ткань, подвергнутая абляции, склерозизируется и частично реабсорбируется. Основное преимущество радиочастотной аблации — возможность последующей резекции почки, особенно при экзофитных опухолях. Другие малоинвазивные вмешательства — микроволновая и лазерная абляция, аблация высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU) носят пока еще экспериментальный характер. Плюсы данных методов заключаются в снижении послеоперационного

болевого синдрома, меньшей травматичности, сокращении пребывания в стационаре или амбулаторного режима лечения пациента, а также возможность применения у больных с высоким хирургическим риском. Одним из серьезных недостатков абляционных методов является невозможность четкой визуализации происходящих изменений в тканях, что создает, с одной стороны, угрозу недостаточно эффективного воздействия на опухолевый очаг, а с другой — увеличивает вероятность повреждения окружающих органов [1,2,3,11].

Лучевая терапия

Лучевая терапия применяется при метастатическом ПКР у отдельных пациентов с нерезектабельными симптоматическими поражениями головного мозга или костей, не отвечающими на проведение системной терапии. Лучевая терапия после нефрэктомии не имеет преимуществ, даже у больных с метастазами в лимфатические узлы или после нерадикальной операции [2,11].

Системная терапия

Химиотерапия. ПКР является опухолью, резистентной к системной химиотерапии. Биологическим основанием этому служит гиперпродукция мембранного гликопротеина P-170 геном множественной лекарственной устойчивости MDR-1. Данный протеин обеспечивает выведение цитотоксических агентов и их метаболитов из опухолевой клетки, что препятствует созданию в ней цитотоксической концентрации химиопрепаратов. В исследованиях, посвященных изучению эффективности различных химиопрепаратов, применявшихся как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитотоксическими агентами, получены более чем скромные результаты: общая эффективность лечения не превышала 4-6%. При этом, оценивая результаты химиотерапии, следует учитывать, что диссеминированный рак почки обладает уникальной способностью к спонтанной регрессии метастатических очагов. В связи с этим сложно дифференцировать истинный эффект лечения от естественного течения опухолевого процесса. Помимо гиперэкспрессии гена MDR-1 возможным объяснением резистентности рака почки к химиотерапии могут служить такие кинетические особенности роста опухоли, как слабая пролиферативная активность и относительно большое время удвоения, а также наличие в большинстве случаев псевдокапсулы, препятствующей проникновению химиопрепаратов внутрь опухоли [1,6].

На данный момент времени химиотерапия без сочетания с иммунопрепаратами считается малоэффективным методом лечения ПКР. В ряде исследований фторпиримидины (капецитабин, гемцитабин, 5-фторурацил или их комбинации) положительно влияли на частоту ответов и выживаемость у больных с несветлоклеточным ПКР. Режимы, основанные на доксорубине, изучались при саркоматоидном ПКР и характеризовались умеренной эффективностью [2,10].

Гормонотерапия. Несмотря на обнаружение гормональных рецепторов в клетках почечно-клеточного рака, при данной форме опухолей гормонотерапия оказалась практически неэффективной [8,14].

Иммунотерапия. Возможность возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций позволила отнести рак почки к разряду иммуночувствительных опухолей, что предопределило развитие иммунотерапевтического направления в качестве важного лечебного подхода у больных распространенным раком почки [1].

Выделяют следующие иммунотерапевтические подходы:

1. *Неспецифическая иммунотерапия с использованием цитокинов (интерфероны и интерлейкины) и других модификаторов биологических реакций.*

Иммунотерапия интерфероном-альфа (IFN- α) или высокодозными болюсными формами интерлейкина-2 (IL-2) на данный момент времени рекомендуется в качестве первой линии терапии у больных метастатическим ПКР только в отдельных случаях (при светлоклеточном гистологическом варианте рака почки, наличии только легочных метастазов и хорошем прогнозе). Частота ответа на лечение IFN- α составляет 6-15%, с 25% снижением риска прогрессирования и улучшением специфической выживаемости на 3-5 месяцев. IL-2 используют для лечения метастатического ПКР с 1985 года, частота получения ответов при его применении варьирует от 7% до 27%. Побочные эффекты, возникающие при использовании IL-2, более выражены по сравнению с таковыми, отмечающимися при применении IFN- α [11,15].

2. *Адоптивная клеточная иммунотерапия с применением аутолимфоцитов, лимфокинактивированных киллеров (ЛАК), туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ).*

Способность IL-2 активировать процесс уничтожения опухолевых клеток лимфоцитами послужила теоретической предпосылкой для их использования в клинической практике. С помощью лимфоцитозереза производилось выделение лимфоцитов из крови пациентов, получавших IL-2, после окончания первой недели лечения. Лимфоциты активировали IL-2 *in vitro*, после чего ЛАК вводили больным в течение второй недели терапии IL-2. Частота объективных ответов составляла 3-14%.

С целью повышения эффективности иммунотерапии при диссеминированном ПКР изучалась возможность использования ТИЛ, выделенных из первичной опухоли, в сочетании с IL-2. ТИЛ, полученные *in vitro* путем ферментативного отделения от опухолевой ткани и последующей инкубацией с IL-2, обладали неспецифической цитолитической активностью по отношению к опухолевым клеткам-мишеням. Применение данного подхода позволяло несколько увеличить медиану выживаемости у данной категории больных [1,8].

3. *Специфическая иммунотерапия (вакциноотерапия, использование дендритных клеток) и генная терапия.*

Наибольшее распространение при ПКР получила вакцинотерапия витеспеном (аутологичная вакцина на основе белка теплового шока gp 96). Используется для адъювантного лечения у больных ПКР с промежуточным прогнозом I-II стадии (T1b/T2, 3-4 степень дифференцировки по Фурману) или III стадии (T1/T2/T3a, 1-2 степени дифференцировки по Фурману). Применение данной вакцины увеличивает период общей и безрецидивной выживаемости у некоторых пациентов. Однако возможность ее широкого применения требует дальнейшего изучения [11].

Дендритные клетки являются «профессиональными» антиген-презентирующими клетками, которые представляют опухолевый антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости I класса цитотоксическим лимфоцитам и активируют последние благодаря наличию на своей поверхности стимуляторных молекул семейства B-7 (CD 80, CD 86) [1].

Генная терапия предполагает введение *ex vivo* в геном опухолевых клеток определенных полинуклеотидных последовательностей, что позволяет им приобрести способность вырабатывать различные цитокины, повышающие их иммуногенность [1].

4. *Аллогенная и миниаллогенная трансплантация стволовых клеток*, приводящая к развитию реакции трансплантат против хозяина / опухоли (общий ответ на лечение превышает 50%) [1].

В целом, в настоящее время из всего арсенала иммунотерапии актуальность сохранило лишь лечение цитокинами (IFN- α , IL-2), позволившее добиться терапевтического эффекта у 15% больных при частоте полных ответов менее 1%. Такие многообещающие методы иммунотерапии, как вакциноterapia, адоптивная терапия и аллогенная трансплантация стволовых клеток после немиелоаблативной химиотерапии, не нашли своего места в широкой клинической практике [1,8].

Таргетная терапия

На долю наследственных вариантов ПКР, ассоциированных с синдромами von Hippel-Lindau (VHL), наследственного папиллярного ПКР, синдромом Birt-Hogg-Dube (BHD) и туберозного склероза (TSC) приходится не более 1-2% всех случаев рака почки. Однако именно изучение генетических причин, лежащих в основе возникновения данных синдромов, привело к пониманию молекулярных механизмов, ответственных за развитие спорадических форм ПКР.

Опираясь на результаты молекулярно-генетических исследований, проведенных у больных с синдромом VHL, была высказана гипотеза, что нарушение активности VHL-гена и контролируемых им внутриклеточных сигнальных путей является одним из ранних и ключевых событий в канцерогенезе при спорадическом светлоклеточном ПКР. В физиологических условиях белковый продукт (pVHL) VHL-гена, который по природе своей является геном супрессором, обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня факторов HIF 1-2 α (фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с HIF и инактивируя его в результате протеасомной деградации. Для связывания pVHL с HIF- α последний должен быть подвергнут гидроксигидроксилированию с помощью фермента HIF-пролилгидроксилазы, который является своеобразным сенсором для определения внутриклеточной концентрации кислорода. При гипоксии активность данного фермента падает, HIF не может быть гидроксигидроксилирован, а pVHL не способен его эффективно связать и инактивировать. В результате наблюдается внутриклеточная аккумуляция HIF- α , его перемещение в ядро с образованием активного транскрипционного комплекса HIF- α с другой субъединицей HIF- β . Соответственно происходит стимуляция генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A-C), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- α), инсулинподобного фактора роста, карбоангидразы-IX и ряда других факторов, которые позволяют клетке временно адаптироваться к гипоксии. При опухолевой трансформации и инактивации VHL-гена внутриклеточный уровень HIF повышается, а продуцируемые опухолевыми клетками в большом количестве факторы роста (VEGF и PDGF) являются мощными стимуляторами опухолевого неоангиогенеза. Клетки эндотелия, их предшественники, фибробласты и перициты имеют на своей поверхности рецепторы к данным факторам роста. VEGF и PDGF, воздействуя на эти рецепторы (VEGFR-1-3, PDGFR-b), способствуют мобилизации циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из сосудистого русла с последующей их активацией, пролиферацией и формированием сосудистой сети внутри опухоли. Внутриклеточный уровень фактора HIF регулируется не только на посттрансляционной стадии с помощью pVHL, то есть после того как синтез HIF уже состоялся, но и за счет активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, непосредственно стимулирующего биосинтез HIF- α в избыточном количестве.

Гиперпродукция другого фактора роста — TGF- α , который является лигандом к расположенным на поверхности опухоле-

вых клеток рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR), стимулирует пролиферацию опухолевых клеток в результате активации EGFR и ассоциированного с ним сигнального пути.

mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) — серин-треониновая протеинкиназа, которая является центральным элементом внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, регулирующего процессы клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и внутриклеточного метаболизма. Рапамицин — продукт бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, выделенных впервые из образца почвы острова Пасхи (Rapa Nui) в 1970-х годах. Первоначально рапамицин использовался в качестве иммунодепрессанта у больных после трансплантации органов, и лишь спустя 20 лет было обнаружено его свойство подавлять активность mTOR. Данный белок активируется в результате каскадной стимуляции сигнального пути PI3K-AKT-mTOR после взаимодействия ростовых факторов (EGF, PDGF, VEGF) с соответствующими рецепторами на поверхности клетки, а также при избыточном количестве аминокислот, необходимых для клеточного метаболизма. Предполагается, что другой альтернативный сигнальный путь RAS/MAPK также может принимать участие в активации mTOR. В свою очередь, дезактивация mTOR наблюдается при мутациях или гипоксической экспрессии опухолевого супрессорного гена PTEN, который блокирует передачу сигнала между PI3K и AKT. Активность mTOR также подавляется в результате образования комплекса TSC1/TSC2 (комплексы туберозного склероза), потеря функции которого приводит к развитию одноименного наследственного заболевания, ассоциированного с билатеральным ангиомиолипоматозом почек.

Таким образом, в ходе молекулярно-генетических исследований при ПКР были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, ассоциированные с инактивацией гена VHL, гиперпродукцией HIF или активацией сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, которые преимущественно регулируют на различных этапах процессы неоангиогенеза в опухолевой ткани: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тирозинкиназные рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR), сигнальный белок mTOR [4,8].

В настоящее время для лечения метастатического ПКР во всем мире используют следующие группы таргетных препаратов:

1. Моноклональные антитела

Бевацизумаб (Авастин) — является моноклональным антителом к VEGF. Известно, что семейство VEGF представлено несколькими видами факторов роста (A-F) в зависимости от той роли, которую они играют в развитии сосудистой сети и специфичности к тому или иному виду рецепторов (VEGFR-1-3). VEGF-A, воздействуя на располагающиеся на мембране эндотелиальных клеток рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2), стимулирует сосудообразование как за счет повышения проницаемости уже существующих капилляров с последующим выходом протеаз, протеинов и факторов роста в периваскулярное пространство, так и за счет усиления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и их предшественников. В свою очередь, VEGF-C и D активируют лимфангиогенез, связываясь с VEGFR-2-3 на поверхности лимфоэндотелиальных клеток.

В двух независимых рандомизированных исследованиях (AVOREN и CALGB90206) было убедительно продемонстрировано преимущество комбинации бевацизумаб + IFN над иммунотерапией IFN. В данные исследования включались

ранее не леченные больные с благоприятным или промежуточным прогнозом, определяемым в соответствии с критериями MSKCC. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели, IFN- α — в дозе 9 млн. Ед подкожно 3 раза в неделю. Результаты исследований практически совпадали. В исследовании AVOREN использование комбинации двух препаратов позволило увеличить частоту объективных эффектов с 8% до 31%, а время до прогрессирования с 5 до 10 мес ($p < 0,0001$). Медиана продолжительности жизни у больных, получавших комбинацию препаратов, также была несколько выше, но разница в показателях (23 мес vs 21 мес) не достигла статистической значимости. Основными видами токсичности (3-4 ст.) в обоих исследованиях при использовании комбинации бевацизумаб + IFN были слабость (37%) и анорексия (17%), артериальная гипертензия (11%) и протеинурия (15%) [4].

II. Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов

1. *Сорафениб (нексавар)* — пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин/треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF-2 и PDGF, FMS-подобной тирозинкиназы-3 и c-KIT. Данный препарат является первым таргетным препаратом, зарегистрированным Американским фармакологическим обществом (FDA) для лечения метастатического ПКР. Основанием для регистрации послужили результаты 3-й фазы рандомизированного исследования, в котором сорафениб доказал свою эффективность у больных с прогрессированием заболевания на фоне или после иммунотерапии. Препарат назначался в дозе 800 мг/сутки. Несмотря на относительно невысокую частоту объективных эффектов (10%), определяемых в соответствии с критериями RECIST, время до прогрессирования в группе больных, получавших сорафениб ($n = 451$), было в два раза выше, чем в контрольной группе ($n = 452$), принимавшей плацебо — 5,5 мес и 2,8 мес соответственно. Основными побочными эффектами (1-4 ст.) ассоциированными с приемом препарата являлись диарея (43%), кожная сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

2. *Сунитиниб (сунтент)* — ингибитор оксидольной тирозинкиназы, селективно подавляющей рецепторы VEGF-2 и PDGF, FLT-3 и c-KIT и обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Дополнительной мишенью для сунитиниба является RET тирозинкиназный рецептор, мутации которого в основном наблюдаются у больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии, при семейных формах медулярного рака щитовидной железы и при нейроэндокринных опухолях. Роль RET и его сигнального пути изучается в канцерогенезе при различных вариантах ПКР и у больных с резистентными к другим таргетным агентам формами светлоклеточного ПКР. Первоначально данный препарат доказал эффективность во 2-й фазе клинических исследований у больных с прогрессированием болезни на фоне иммунотерапии. В последующем рандомизированном исследовании 3-й фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности сунитиниба 50 мг/сутки (4 недели приема, 2 недели перерыв) с монотерапией интерфероном у ранее не леченных больных светлоклеточным ПКР с хорошим и промежуточным прогнозом, было продемонстрировано преимущество сунитиниба при назначении его в 1-й линии терапии. Частота объективных эффектов достигла 39%, а время до прогрессирования увеличилось с 5,1 мес до 11 мес в сравнении с терапией IFN. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Клинически значимыми видами

токсичности (3-4 ст.) являлись слабость (17%), гипертензия (10%), нейтропения (8%), ладонно-подошвенный синдром (8%), снижение фракции выброса левого желудочка (2,9%).

3. *Пазопаниб (вотриент)* — ингибитор ангиогенеза, оказывающий целенаправленное действие на рецепторы VEGF-1-3 и PDGF, c-KIT, назначаемый перорально в дозе 800 мг/сутки. В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность препарата у ранее не леченных больных и у пациентов после прогрессирования на фоне иммунотерапии. Как и в предыдущих исследованиях, популяция включаемых больных ($n = 435$) была представлена группой благоприятного и промежуточного прогноза со светлоклеточным гистологическим вариантом. В контрольной группе больные получали плацебо ($n = 145$). В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 30% и не зависела от ранее проведенной терапии. В подгруппах ранее леченных и не леченных больных частота объективных эффектов достигла 32% и 29% соответственно. Среднее время до реализации объективного эффекта в соответствии с критериями RECIST (уменьшение размеров опухолевых образований $> 30\%$) составило 12 недель. Необходимо также отметить, что при большей общей эффективности таргетных препаратов, частота полных регрессий при их использовании существенно не увеличилась в сравнении с иммунотерапевтическими режимами. Наиболее часто встречаемыми видами токсических осложнений 3-4 ст. были артериальная гипертензия (4%) и диарея (4%).

4. *Тивозаниб и акситиниб* — новые ингибиторы тирозинкиназных рецепторов, которые обладают большей аффинностью к VEGFR-1-3 и соответственно могут блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться меньшей токсичностью и лучшей переносимостью данных препаратов. Результаты исследований 2-й фазы выглядят многообещающими и в настоящее время проводятся масштабные клинические исследования 3-й фазы, которые определяют место препаратов в клинической практике у ранее не леченных пациентов, а также при их прогрессировании после иммунотерапии или терапии другими ингибиторами VEGFR [4,8,10].

III. Ингибиторы mTOR

1. *Темсиrolimus (торизел)* — специфический ингибитор mTOR. Эффективность препарата в отличие от других таргетных агентов изучалась в популяции больных ПКР с исходно неблагоприятными прогностическими характеристиками (критерии MSKCC) и различными гистологическими вариантами. Обоснованием для изучения препарата именно в данной популяции ПКР послужили результаты предклинических и клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что активация сигнального пути m-TOR ассоциируется с агрессивностью опухолевого процесса при ПКР с одной стороны, а с другой — была выявлена более высокая клиническая активность темсиrolимуса у больных с неблагоприятным прогнозом. В рандомизированном исследовании 3-й фазы, в которое в общей сложности было включено 626 ранее не получавших терапию пациентов, назначение данного препарата в дозе 25 мг/м² 1 раз в неделю позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования и общую выживаемость с 3 до 5,5 мес и с 7,3 до 10,9 мес соответственно в сравнении с монотерапией IFN в дозовом режиме 18 МIU 3 раза в неделю. При подгрупповом анализе темсиrolimus также оказался эффективным у больных несветлоклеточным вариантом ПКР ($n = 73$) и не удаленной первичной опухолью ($n = 138$), достоверно увеличивая медиану

времени до прогрессирования с 1,8 мес до 7,0 мес и с 2,0 до 5,7 мес в данных подгруппах соответственно. Блокирование новой противоопухолевой мишени mTOR сопровождалось развитием новых осложнений (1-4 ст.) на фоне лечения: гипергликемия (26%), гиперлипидемия (27%) и гиперхолестеремия (24%). Общая частота клинически значимых (3-4 ст.) негематологических и гематологических осложнений составила 67%, что потребовало редукции дозы темсиrolимуса в 23% случаев. В целом, данный препарат обладал лучшей переносимостью, чем IFN в монотерапии, при использовании которого частота побочных явлений 3-4 ст. составила 78%. В дальнейшем, при более детальном анализе токсических осложнений, наблюдаемых у больных в рамках данного и последующих исследований, был обнаружен новый вид токсичности темсиrolимуса и других аналогов рапамицина — лекарственный интерстициальный пневмонит, частота развития которого может достигать 29%. Поэтому ингибиторы mTOR необходимо с осторожностью использовать у больных со сниженными функциональными резервами легочной ткани.

2. *Эверолимус (афинитор)* — также является аналогом рапамицина, но в отличие от темсиrolимуса фармакокинетический профиль данного препарата позволяет его использовать перорально в дозе 10 мг/сутки при лечении ПКР. С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов VEGFR, для лечения диссеминированного рака почки появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Соответственно возникла необходимость в определении стандартного терапевтического подхода для больных с прогрессированием заболевания после терапии ингибиторами VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, тивозаниб). В масштабном рандомизированном исследовании 3-й фазы (RECORD-1), в которое было включено 416 пациентов, рефрактерных к терапии сунитинибом и/или сорафенибом (не более 2-х линий терапии), изучалась роль эверолимуса в лечении данного контингента больных. В сравнении с плацебо назначение эверолимуса способствовало достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 1,9 мес до 4,0 мес. Препарат был эффективен у больных, получавших ранее как одну, так и две линии терапии ингибиторами VEGFR. Эверолимус в настоящее время зарегистрирован для лечения больных метастатическим ПКР с прогрессированием заболевания после терапии анти-VEGFR тирозинкиназными ингибиторами [4,8].

IV. Ингибиторы EGFR

Несмотря на предполагаемую патогенетическую обоснованность клинического использования ингибиторов рецепторов к эпидермальному фактору роста при метастатическом ПКР, ни один из этих препаратов (эрлотиниб, gefitinib, лапатиниб) не обладает значимой противоопухолевой активностью в монорежиме в общей популяции больных диссеминированным раком почки. В то же время, у больных с гиперэкспрессией EGFR, которые составили 58% от общего числа пациентов, при назначении лапатиниба отмечено достоверное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости. Также имеются сообщения о возможной эффективности EGFR-ингибиторов у пациентов с наличием мутации EGFR. Однако частота подобных мутаций в общей популяции больных ПКР еще подлежит уточнению. Ингибиторы EGFR пока не рекомендованы к использованию вне клинических исследований [4].

В настоящее время в России зарегистрировано 6 таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки: бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, темсиrolимус

и эверолимус. Для подбора наиболее оптимальной схемы лечения необходимо знать гистологический вариант первичной опухоли почки, предшествующее лечение пациента, а также к какой прогностической группе он относится [11] (табл. 1).

Наиболее значимая модель стратификации риска и разделения пациентов на прогностические группы предложена в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Факторы риска, негативно влияющие на продолжительность жизни, в модели MSKCC включают:

1. Высокая активность лактатдегидрогеназы сыворотки (превышение верхней границы нормы более чем в 1,5 раза);
2. Высокий уровень кальция сыворотки (скорректированный уровень более 10 мг/дл или 2,4 ммоль/л);
3. Анемия (ниже нижней границы нормы лаборатории);
4. Время от постановки диагноза до начала системного лечения более 12 месяцев;
5. Оценка общего состояния по шкале Карновского менее 80%.

В последствии ARCC дополнил модель шестым фактором — метастатическое поражение двух и более органов.

Пациенты при отсутствии перечисленных факторов риска относятся к группе благоприятного прогноза, при наличии 1-2 факторов — промежуточного, трех и более — неблагоприятного [10,11].

Клинические исследования являются наиболее предпочтительными, если пациент не может получить высокотаргетное лечение. Клинические исследования позволяют найти наиболее эффективное средство, дают шанс пациенту получить инновационный препарат, быть под тщательным наблюдением врача в специализированном онкологическом центре. В настоящее время проводится большое число исследований, в которых изучаются комбинации различных таргетных препаратов. Основная проблема, связанная с клиническим использованием комбинированных режимов — высокая частота токсических осложнений, не позволяющая использовать препараты в оптимальных дозах с точки зрения реализации противоопухолевого эффекта [4,11].

Таким образом, в настоящее время хирургическое вмешательство остается единственным эффективным подходом в лечении локализованного рака почки. На этапе диссеминации опухолевого процесса возможности оперативного лечения ограничены, в связи с этим широкое использование таргетных препаратов, выделение факторов индивидуального прогноза, поиск новых молекулярных мишеней определяют на сегодняшний день оптимальную тактику лечения данной категории больных.

THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA: OPPORTUNITIES, PROBLEMS AND PROSPECTS

R. A. Zukov

Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The article presents the current approaches to the treatment of renal cell cancer. Together with traditional surgical procedures were described the features of organ preserving and ablating treatment of localized forms, as well as the possibility of expanded operations in venous invasion of kidney tumors. Were reflected the current issues of using radiation and systematic drug therapy in this disease. The special attention is paid to the problems and prospects for targeted therapy in disseminated forms of renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, surgery, organ preserving surgery, ablative techniques, radiation therapy, immunotherapy, targeted therapy.

Литература

1. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: АБВ-Пресс, 2011. — С. 11-226.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010. — М.: АБВ-Пресс, 2010. — 320 с.
3. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 579-596.
4. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 171-181.
5. Онкология / Под ред. Д. Касчиато: Пер. с англ. — М.: Практика, 2008. — С. 415-424.
6. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 759-777.
7. Онкоурология / Под ред. О.Б. Лорана: пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2011. — С. 212-290.
8. Онкоурология. Специальный выпуск. Материалы XIV заседания Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов «Современные возможности лекарственного лечения рака почки». — 2011. — 42 с.

9. Переверзев А.С., Щукин Д.В., Щербак А.Ю. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 22-30.

10. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. — М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2012. — С. 164-166.

11. Рак почки: практическое руководство. — М.: Бюро по изучению рака почки, 2011. — 18 с.

Серегин А.В., Лоран О.Б., Ашугян В.Р. Факторы прогноза выживаемости при раке почки // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 15-21.

12. Figlin R.A. Renal cell carcinoma: management of advanced disease // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 381-387.

Keane T., Gilatt D., Evans C.P. et al. Current and future trends in the treatment of renal cancer // Eur. Urol. Suppl. — 2007. — Vol. 6. — P. 374-384.

13. Motzer R.J., Bacik J., Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: MSKCC experience // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 6302-6303.

14. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell cancer / EAU Update Series. — 2003. — № 1. — P. 237-246.

Сведения об авторах

Зуков Руслан Александрович — к. м. н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: zukov_rus@mail.ru.

Защищенные диссертации

© КОЧЕТОВА Л. В.

ОБЗОР ТЕМАТИКИ ДИССЕРТАЦИЙ, РАССМОТРЕННЫХ В 2012 ГОДУ СОВЕТОМ ПО ЗАЩИТЕ ДОКТОРСКИХ И КАНДИДАТСКИХ ДИССЕРТАЦИЙ Д 208.037.02 ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.07 – ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Л. В. Кочетова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н. проф. И.П. Артюхов.



В совете по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 по специальности 14.01.07 — глазные болезни рассмотрено 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По плану НИР КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого выполнена 1 диссертация, 8 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнены по плану НИР медицинских вузов России.

Диссертация *Шиловой Ольги Геннадьевны* «Аспекты патогенеза и лечения диабетической ретинопатии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная по плану НИР Сибирского государственного медицинского университета, научный консультант — д.м.н., профессор Игорь Викторович Запускалов, посвящена разработке критериев эффективности лечения диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 с позиции новых взглядов на основные звенья патогенеза.

В работе впервые применена компьютерная программа ImageJ для получения количественных данных и проведения морфометрического анализа изображений глазного дна, что способствует объективизации оценки различных стадий диабетической ретинопатии (ДР). Проведен корреляционный анализ осмотического гомеостаза плазмы крови и внутриглазной жидкости в зависимости от стадии диабетической ретинопатии. Показано, что изменение ионного состава может являться предиктором развития диабетической ретинопатии. На основании разработанной комплексной математической модели движения тканевой и внутриглазной жидкостей в стекловидном теле и слоях сетчатки доказана роль различий осмотического и трансмурального давлений в формировании нарушений микрососудистой архитектоники сетчатки при диабетической ретинопатии. Рассчитан уровень теплового воздействия «падающей» лазеркоагуляции при диабетической ретинопатии, что позволяет оценивать применяемые параметры лазерного излучения, как безопасные для всех структур сетчатки. На основании полученных данных разработана модель